

Wpływ terapii biologicznej na stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą zwyczajną

Influence of biologic therapy on folic acid and homocystein serum concentration in psoriasis vulgaris patients

Irmina Olejniczak-Staruch¹, Marzena Kraska-Gacka¹, Joanna Narbutt¹, Anna Woźniacka¹,
Janusz Śmigieński², Aleksandra Lesiak¹

¹Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Katedra Gerontologii, Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Praca finansowana z funduszy pracy statutowej 503/1–152–01/503–11–002 oraz projektu NCN 2013/11/B/NZ5/00037.

STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Liczne doniesienia naukowe wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych wśród pacjentów z łuszczycą zwyczajną, co związane jest między innymi z podwyższonym stężeniem homocysteiny i zmniejszonym kwasu foliowego w tej grupie chorych. Długoterminowy wpływ terapii biologicznej na stężenie powyższych substancji nie był dotąd badany. Celem pracy była ocena stężenia homocysteiny oraz kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą pod wpływem terapii biologicznej (adalimumabu, etanerceptu, infliksymabu oraz ustekinumabu).

Materiał i metody: Grupę badaną stanowiło 42 pacjentów z łuszczycą zwyczajną leczonych biologicznie w latach 2008–2013 w Klinice Dermatologii i Wenerologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, od których pobrano próbki krwi w celu określenia stężenia kwasu foliowego i homocysteiny przed leczeniem oraz w 12., 52., 104. i 156. tygodniu leczenia. Grupę kontrolną stanowiło 20 zdrowych ochotników. Skuteczność terapii biologicznej oceniono na podstawie wskaźnika PASI.

Wyniki: Zaobserwowano znaczące ($p < 0,05$) obniżenie PASI pod wpływem leczenia biologicznego (0. tydzień 14,5 jednostki miary; 12. tydzień 3,6; 52. tydzień 2,9; 104. tydzień 2,5; 156. tydzień 1,7). Stężenie homocysteiny w grupie chorych było podobne jak w grupie kontrolnej (odpowiednio: 16,16 i 16,40 nmol/l). Jej stężenie nieznacznie obniżało się w trakcie leczenia (0. tydzień 16,16 nmol/l; 12. tydzień 16,46 nmol/l; 52. tydzień 15,56 nmol/l; 104. tydzień 14,17 nmol/l; $p > 0,05$).

Stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą było istotnie niższe niż w populacji osób zdrowych (odpowiednio: 5,12 vs. 8,76 ng/ml, $p < 0,001$). Nieznacznie wzrastało podczas trwania terapii (0. tydzień 5,12 ng/ml; 12. tydzień 5,15 ng/ml; 52. tydzień 6,41 ng/ml; 104. tydzień 5,48 ng/ml; $p > 0,05$).

Wnioski: Obniżone stężenie kwasu foliowego, a nieco podwyższone homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą może wskazywać na fakt, że dermatоза stanowi jeden z czynników ryzyka rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. Badania z udziałem większej grupy chorych pozwoliłyby jednoznacznie ocenić wpływ terapii biologicznej na stężenie homocysteiny i kwasu foliowego, a także rozwój powikłań sercowo-naczyniowych w przebiegu łuszczycy.

Forum Derm. 2016; 2: 2, 81–84

Słowa kluczowe: łuszczyca, kwas foliowy, homocysteina

ABSTRACT

Introduction: Numerous scientific reports indicate an increased risk of developing cardiovascular disease among patients with psoriasis vulgaris, which is related to, among others, elevated concentration of homocysteine and reduced concentration of folic acid. The long-term effect of biological therapy on the concentration of these substances has not been previously studied. The aim of this study was to evaluate the homocysteine and folic acid concentration in the sera of patients with psoriasis vulgaris under biological therapy (adalimumab, etanercept, infliximab, and ustekinumab).

Material and methods: The study group consisted of 42 patients with psoriasis vulgaris treated with biologic therapy from 2008 to 2013 in the Department of Dermatology and Venereology, Medical University of Lodz. Blood samples were taken to determine the folic acid and homocysteine concentration before and at 12th, 52th, 104th and 156th weeks of treatment. The control group consisted of 20 healthy volunteers. The effectiveness of biological therapy was assessed on the basis of PASI.

Adres do korespondencji:

lek. Irmina Olejniczak-Staruch, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, pl. J. Hallera 1, bud. 6,
e-mail: olejniczak.staruch@gmail.com

Results: There was a significant ($p < 0.05$) decrease in PASI under the influence of biological treatment (week 0. 14.5; 12th week 3.6; 52th week 2.9; 104th per week 2.5; 156th week 1.7). The concentration of homocysteine in the patients was similar to the control group (16.16 and 16.40 respectively nmol/l). Its level dropped slightly during treatment (0 week 16.16 nmol/l; 12th week 16.46 nmol/l; 52th week 15.56 nmol/l; 104 per week 14.17 nmol/l; $p > 0.05$).

Folate concentration in psoriatic patients' sera was significantly lower than in healthy controls (respectively 5.12 vs 8.76 ng/ml, $p < 0.001$). Folic acid concentration was slightly increasing during the course of therapy (week 0. 5.12 ng/ml; 12th week 5.15 ng/ml; 52th week 6.41 ng/ml; 104 per week 5.48 ng/ml; $p > 0.05$).

Conclusions: Reduced levels of folic acid, and slightly increased — homocysteine in the serum of patients with psoriasis may indicate that the dermatosis is one of the risk factors for atherosclerosis and cardiovascular. Studies involving larger groups of patients would clearly assess the impact of biological therapy on the level of homocysteine and folic acid, as well as the development of cardiovascular complications in psoriasis.

Forum Derm. 2016; 2: 2, 81–84

Key words: psoriasis, folic acid, homocysteine

WPROWADZENIE

Łuszczyca jest przewlekłą dermatozą występującą w populacji z częstością 1–3%. Liczne doniesienia naukowe wskazują na zwiększone ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego oraz chorób sercowo-naczyniowych w tej grupie chorych. Wykazano, że terapia łuszczyca może mieć wpływ na stężenie kwasu foliowego i homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą. Jednak długoterminowy wpływ terapii biologicznej na ich stężenie nie był dotąd badany.

Kwas foliowy jest organicznym związkiem chemicznym z grupy witamin B syntetyzowanym w organizmie człowieka przez bakterie jelitowe [1]. Jego biologicznie aktywną formą jest kwas lewomefoliowy (5-MTHF, 5-metylotetrahydrofolian). Witamina ta jest niezbędnym elementem procesu eliminacji homocysteiny w drodze jej remetylacji do metioniny i wytwarzania tlenu azotu w śródbłonku tętnic. Stanowi także substrat w reakcjach syntezy kwasów nukleinowych i koenzymów [2]. Stężenie kwasu foliowego w surowicy ściśle koreluje ze stężeniem homocysteiny — aminokwasu siarkowego [2]. Wykazano, że działa ona proaterogennie, zwiększa insulinooporność i stanowi niezależny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, chorób neurodegeneracyjnych, zagrożenia poronieniem oraz niektórych nowotworów, przede wszystkim raka jelita grubego [2–5].

Wiele obserwacji wykazało podwyższone stężenie homocysteiny wśród pacjentów z łuszczycą i wskazywało na związek tej dermatozy z rozwojem zespołu metabolicznego, miażdżycy i chorób sercowo-naczyniowych. Stąd celem pracy było zbadanie związku homocysteiny i kwasu foliowego z nasileniem łuszczyca, poprzez ocenę ich stężeń w trakcie długoterminowej terapii biologicznej (adalimumabem, etanerceptem, infliksymabem oraz ustekinumabem).

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 42 pacjentów z łuszczycą zwyczajną (26 M, 16 K) leczonych biologicznie w Klinice Dermatologii i Wenerologii, UM w Łodzi w latach 2008–2013 (tab. 1).

Chorem pobrano próbki krwi w celu określenia stężenia kwasu foliowego i homocysteiny przed leczeniem oraz w 12., 52., 104. i 156. tygodniu leczenia.

Metodą ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*; test immunoenzymatyczny) określono stężenie powyższych substancji w surowicy krwi w porównaniu z grupą kontrolną, którą stanowiło 20 zdrowych ochotników. Skuteczność terapii biologicznej oceniono na podstawie wskaźnika PASI (*psoriasis area and severity index*).

WYNIKI

Zaobserwowano znaczące ($p < 0,05$) obniżenie PASI pod wpływem leczenia biologicznego (0. tydzień 14,49; 12. tydzień 3,59; 52. tydzień 2,96; 104. tydzień 2,49; 156. tydzień 1,65) (ryc. 1). Stężenie homocysteiny w grupie chorych było podobne jak w grupie kontrolnej (odpowiednio: 16,16 i 16,40 nmol/l) (ryc. 2).

Stężenie homocysteiny nieznacznie obniżało się w trakcie leczenia (0. tydzień 16,16 nmol/l; 12. tydzień 16,46 nmol/l; 52. tydzień 15,56 nmol/l; 104. tydzień 14,17 nmol/l), jednak różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej ($p > 0,05$) (tab. 2).

Stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą było istotnie niższe niż w populacji osób zdrowych (odpowiednio: 5,12 vs. 8,76 ng/ml, $p < 0,001$) (ryc. 3).

Stężenie kwasu foliowego nieznacznie wzrastało podczas leczenia (0. tydzień 5,12 ng/ml; 12. tydzień 5,15 ng/ml; 52. tydzień 6,41 ng/ml; 104. tydzień 5,48 ng/ml, $p > 0,05$) jednak było nadal istotnie niższe od stężenia wykazanego w grupie kontrolnej (tab. 3).

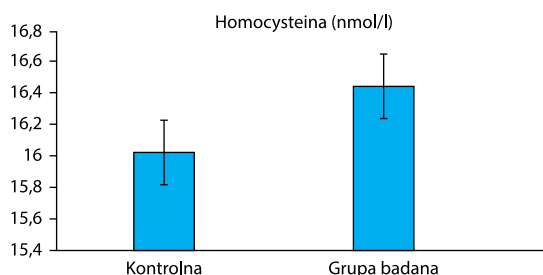
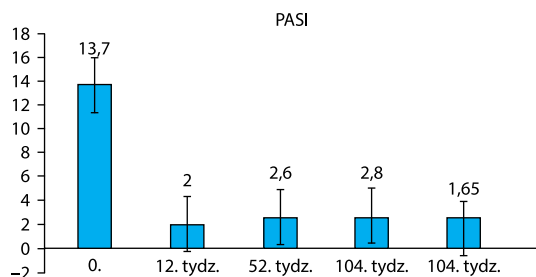
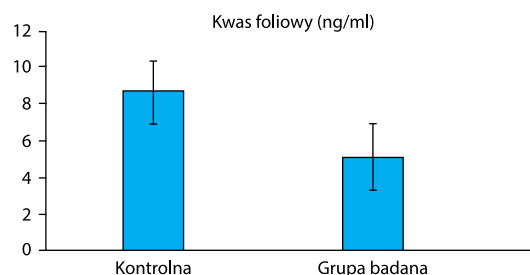
Nie wykazano zależności między nasileniem choroby wyrażonym wskaźnikiem PASI a stężeniem kwasu foliowego ani homocysteiny.

DISKUSJA

Liczne badania wykazały obniżone stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą zwyczajną w stosunku do osób zdrowych [5–8]. Mechanizm tego zjawiska pozostaje niewyjaśniony. Postulowano, że fakt ten wynika

Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy

	K	M
n	16	26
Wiek (lata) ($\times \pm SD$)	51,6 \pm 12,76	
Czas trwania choroby (lata) ($\times \pm SD$)	20,8 \pm 10	

K — kobiety, M — mężczyźni, SD (*standard deviation*) — odchylenie standardowe**Rycina 2.** Stężenie homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą przed leczeniem, w porównaniu z grupą kontrolną**Rycina 1.** Skuteczność terapii biologicznej wyrażona wskaźnikiem PASI; PASI (*psoriasis area and severity index*) — wskaźnik nasilenia przebiegu łuszczycy**Rycina 3.** Stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą przed leczeniem, w porównaniu z grupą kontrolną**Tabela 2.** Stężenie homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą w trakcie terapii biologicznej

Homocysteina (nmol/l)	Grupa kontrolna (grupa K)	Stężenie w trakcie terapii biologicznej				
		Przed leczeniem (grupa 1)	W 12. tyg. terapii (grupa 2)	W 52. tyg. terapii (grupa 3)	W 104. tyg. terapii (grupa 4)	W 156. tyg. terapii (grupa 5)
Liczba pacjentów	30	42	42	42	19	8
Minimum	7,56	7,72	8,85	5,47	7,96	7,65
Maksimum	27,67	28,24	29,29	26,12	20,14	19,19
Mediana	16,40	16,16	16,46	15,56	14,17	11,54
Średnia arytmetyczna	16,03	16,45	17,54	15,69	13,83	12,46
Odchylenie standardowe	5,29	4,83	5,46	5,05	3,74	3,77
Współczynnik asymetrii	0,39	0,56	0,29	0,29	0,13	0,66
Analiza statystyczna (w grupach)	Test Z ^{1,2} _{Wilcoxona} = 1,82 p > 0,05; Test Z ^{1,3} _{Wilcoxona} = 0,86 p > 0,05 Test Z ^{1,4} _{Wilcoxona} = 0,56 p > 0,05; Test Z ^{1,5} _{Wilcoxona} = 0,98 p > 0,05					
Analiza statystyczna	Test U ^{K,1} _{Manna-Whitneya} = -0,32 p > 0,05					

z zaburzonego wchłaniania kwasu foliowego w wyniku subklinicznego zapalenia błony śluzowej jelita u pacjentów z aktywną łuszczycą [6]. Bardziej prawdopodobne wydaje się jednak, że jest to związane z przyspieszonym dojrzewaniem keratynocytów obserwowanym w łuszczycy. Szybko dzielące się komórki wykorzystują kwas foliowy w procesie metylacji DNA [5].

Średnie stężenie homocysteiny w populacji chorych na łuszczycę jest wyższe niż w populacji ogólnej [5–7]. W bada-

niu Malerba i wsp. [6]. wykazano, że stężenie homocysteiny jest wprost proporcjonalne do nasilenia choroby, a odwrotnie proporcjonalne do stężenia kwasu foliowego [6].

Niewiele badań oceniało zmiany stężeń kwasu foliowego i homocysteiny w trakcie leczenia łuszczycy. Wpływ fototerapii UVB-NB (*ultraviolet B narrowband*) na parametry gospodarki metabolicznej (w tym poziom kwasu foliowego i homocysteiny) pacjentów z łuszczycą był oceniony w pracy Romaní i wsp. [9]. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy

Tabela 3. Stężenie kwasu foliowego w surowicy pacjentów z łuszczycą w trakcie terapii biologicznej

Kwas foliowy (ng/ml)	Grupa kontrolna (grupa K)	Stężenie w trakcie terapii biologicznej				
		Przed leczeniem (grupa 1)	W 12. tyg. terapii (grupa 2)	W 52. tyg. terapii (grupa 3)	W 104. tyg. terapii (grupa 4)	W 156. tyg. terapii (grupa 5)
Liczba badanych	30	42	42	42	19	8
Minimum	6,26	0,68	0,12	0,73	2,10	0,49
Maksimum	10,15	27,03	11,04	9,66	11,73	11,01
Mediana	8,76	5,12	5,15	6,41	5,48	6,11
Średnia arytmetyczna	8,73	5,76	5,18	6,00	5,90	6,42
Odchylenie standardowe	1,06	4,08	2,57	2,18	2,57	3,14
Współczynnik asymetrii	-0,45	3,52	0,12	-0,49	0,55	-0,59
Analiza statystyczna (w grupach)	Test Z ^{1,2} Wilcoxon = 0,42 p > 0,05; Test Z ^{1,3} Wilcoxon = 1,61 p > 0,05 Test Z ^{1,4} Wilcoxon = 0,54 p > 0,05; Test Z ^{1,5} Wilcoxon = 0,42 p > 0,05					
Analiza statystyczna	Test U ^{K,1} Manna-Whitneya = 5,45 p < 0,001					

w poziomie wyżej wymienionych parametrów w porównaniu z grupą kontrolną; ich poziom, podobnie jak w naszej pracy, nie zmieniał się pod wpływem leczenia.

W pracy Giannoni i wsp. [10] badano wpływ terapii biologicznej (etanercept, adalimumab, ustekinumab), standardowej terapii ogólnej (acytretyna, metotreksat, cyklosporyna) oraz fototerapii na poziom homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą. W przeciwieństwie do naszych obserwacji, stężenie homocysteiny w grupie badanej było istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano natomiast znaczących zmian w jej stężeniu po 12 tygodniach leczenia w żadnej z grup. Stężenie homocysteiny korelowało jednak z nasileniem choroby (PASI).

Vanizor i wsp. [11] oceniali stężenie homocysteiny oraz jej związek z markerami rozwoju miażdżycy wśród 30 pacjentów z łuszczycą. Stwierdzili podwyższone stężenie homocysteiny, a obniżone kwasu foliowego i witaminy B₁₂, wnioskując, że wysokie stężenie homocysteiny może odgrywać ważną rolę w rozwoju powikłań miażdżycy tętnic w tej grupie chorych.

WNIOSKI

Obniżone stężenie kwasu foliowego, a nieco podwyższone homocysteiny w surowicy pacjentów z łuszczycą, może wskazywać, iż dermatоза stanowi jeden z czynników ryzyka rozwoju miażdżycy i powikłań sercowo-naczyniowych. Badania z udziałem większej grupy chorych pozwo-

liłyby jednoznacznie ocenić wpływ terapii biologicznej na ryzyko powikłań miażdżycy wyrażonej stężeniem homocysteiny i kwasu foliowego w łuszczycy.

PIŚMIENNICTWO

- Chen P, Poddar R, Tiba E.V. i wsp. Homocysteine metabolism in cardiovascular cells and tissues: implications for hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease. *Adv. Enzyme Regul.* 1999; 39: 93–109.
- Kraczkowska S., Suchocka Z., Pachecka J. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia. *Biul. Wyd. Farm. AMW* 2005; 3: 19–24.
- Irizarry M.C., Gurol M.E., Raju S. i wsp. Association of homocysteine with plasma amyloid beta protein in aging and neurodegenerative disease. *Neur.* 2005; 65: 1402–1408.
- Rosenquist T.H., Ratashak S.A., Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1996; 93: 15227–15232.
- Tobin A.M., Hughes R., Hand E.B., Leong T., Graham I.M., and Kirby B. Homocysteine status and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis: a case-control study. *Clin. Exp. Dermatol.* 2011; 36: 19–23.
- Malerba M., Gisondi P., Radaeli A., Sala R., Calzavara Pinton P.G., Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2006; 155: 1165–1169.
- Refsum H., Helland S., Ueland P.M. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 46: 510–520.
- Hild D.H. Folate losses from the skin in exfoliative dermatitis. *Arch. Intern. Med.* 1969; 123: 51–57.
- Romaní J., Caixàs A., Carrascosa J.M., Ribera M., Rigla M., Luelmo J. Effect of narrowband ultraviolet B therapy on inflammatory markers and body fat composition in moderate to severe psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2012; 166: 1237–1244.
- Giannoni M., Consales V., Campanati A. i wsp. Homocysteine plasma levels in psoriasis patients: our experience and review of the literature. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2015; 29: 1781–1785.
- Vanizor K.B., Orem A., Cimsit G. i wsp. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin. Chim. Acta.* 2003; 332: 23–30.